

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift

(11) DE 3445852 A1

(51) Int. Cl. 4:

C07D 211/90

C 07 D 401/04

C 07 D 401/12

C 07 D 405/04

C 07 D 409/04

C 07 D 413/04

C 07 D 491/048

A 61 K 31/44

(21) Aktenzeichen: P 34 45 852.2

(22) Anmeldetag: 15. 12. 84

(43) Offenlegungstag: 19. 6. 86

DE 3445852 A1

(71) Anmelder:

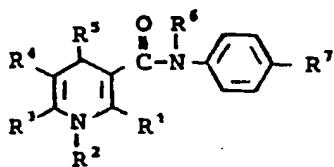
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

(72) Erfinder:

Meyer, Horst, Dipl.-Chem. Dr.; Franckowiak, Gerhard, Dipl.-Chem. Dr.; Rosentreter, Ulrich, Dipl.-Chem. Dr.; Groß, Rainer, Dr.; Thomas, Günter, Dr., 5600 Wuppertal, DE; Schramm, Matthias, Dr., 5000 Köln, DE; Kayser, Michael, Dr., 5800 Hagen, DE; Seuter, Friedel, Dr.; Perzborn, Elisabeth, Dipl.-Biol. Dr.; Bechem, Martin, Dipl.-Biol. Dr., 5600 Wuppertal, DE

(54) Dihydropyridin-carbonsäureamide, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln

Die vorliegende Erfindung betrifft 1,4-Dihydropyridincarbonsäureamide der allgemeinen Formel (I)

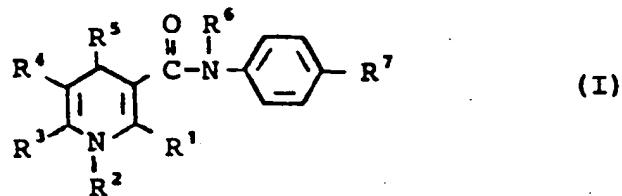


in welcher R¹ bis R⁷ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere zur Bekämpfung von Kreislauferkrankungen und Thrombosen.

DE 3445852 A1

Patentansprüche

1. 1,4-Dihydropyridin-carbonsäureamide der allgemeinen Formel (I)



5 in welcher

R^1, R^3 - gleich oder verschieden sind und
- für Cyan oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
mit bis zu 6 C-Atomen steht, das gegebenen-
falls substituiert ist durch Halogen,
10 Aryl, Heteroaryl, Carboxy, Alkoxy, Alkoxy-
carbonyl, Acyloxy oder Hydroxy,

R^2 - für Wasserstoff oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
mit bis zu 6 C-Atomen steht,
15

R^4 - für Wasserstoff, Nitro, Cyano oder
- für den Rest COR^8 , CO_2R^8 oder SO_2R^8 steht,

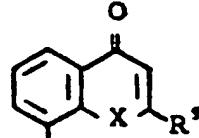
wobei

R^8 - für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit bis zu 10 C-Atomen steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch Halogen, Nitro, Cyan, Alkoxy, Alkylthio, Alkoxycarbonyl, Carboxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aryl, Heteroaryl oder durch eine Aminogruppe, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls Wasserstoff oder einen Substituenten oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Alkyl, Aralkyl trägt oder wobei diese Substituenten gegebenenfalls mit dem Stickstoffatom einen 5-7-gliedrigen Ring bilden, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff-, Schwefel-, und/oder Stickstoffatome enthalten kann und der mit C_1-C_6 -Alkyl substituiert sein kann

oder wobei R^8 eine direkte Bindung zu R^3 darstellt
(für $R^3 \neq$ Cyan)

R^5 - für Aryl steht, der gegebenenfalls 1-5 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen kann, wobei als Substituenten geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Halogen, Cyan, Nitro, Trifluormethyl, Carbonamido, Sulfonamido, $-SO_2$ -Alkyl, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Alkoxy, Alkylthio, in Betracht kommen und wobei Alkoxy und Alkylthio wiederum durch Halogen oder Aryl substituiert sein können, oder

- 48 -
- 3 -

R^5 - für den Rest  steht, wobei

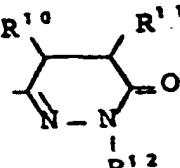
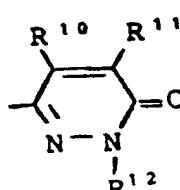
X - Sauerstoff oder Schwefel und

R^9 - Wasserstoff, Aryl oder Alkyl bedeutet,

oder

5 - Heteroaryl steht,
 - für geradkettiges oder verzweigtes,
 gegebenenfalls durch Heteroaryl
 substituiertes Alkyl steht
 - für Cycloalkyl steht,

10 R^6 - für Wasserstoff oder
 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
 mit bis zu 7 C-Atomen steht,

R^7 - für die Gruppe  oder
 steht,

15 wobei

R^{10} , R^{11} - gleich oder verschieden sein können
 und

- für Wasserstoff
 - für geradkettiges oder verzweigtes
 Alkyl mit bis zu 8 C-Atomen steht
 oder R^{10} und R^{11} gemeinsam einen
 3-7gliedrigen Ring bilden,

R^{12} - die gleiche Bedeutung hat wie R^6 und wo-
bei R^6 und R^{12} gleich oder verschieden sein
können,

5 in Form von Isomeren, Isomerengemischen, Racematen
und optischen Antipoden sowie deren physiologisch
unbedenkliche Salze.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, in denen

10 R^1, R^3 - gleich oder verschieden sind und
- für Cyan oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
mit bis zu 4 C-Atomen stehen, das gege-
benenfalls substituiert ist durch ein
oder mehrere Fluor, Chlor, Brom, Phenyl,
C₁-C₂-Alkoxy, Acetyloxy, Benzyloxy, Py-
ridyl, Furyl, Thienyl oder Hydroxy,

15 R^2 - für Wasserstoff oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
mit bis zu 4 C-Atomen steht,

20 R^4 - für Wasserstoff, Nitro, Cyano oder
- für den Rest COR⁸, CO₂R⁸ oder SO₂R⁸
steht,

wobei

5 R^8 - für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit bis zu 8 C-Atomen steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann, durch ein oder mehrere Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyan, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, Carboxy, Phenyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch eine Aminogruppe, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls Wasserstoff und einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe C_1 - C_3 -Alkyl, Benzyl trägt, oder wobei diese Substituenten gegebenenfalls mit dem Stickstoffatom einen 5-6-gliedrigen Ring bilden, der als weiteres Heteroatom Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann und der mit C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein kann,

10

15

20 oder wobei R^8 eine direkte Bindung zu R^3 darstellt (für $R^3 \neq$ Cyan)

25 R^5 - für C_6 - C_{14} -Aryl steht, der gegebenenfalls 1-3 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen kann, wobei als Substituenten geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl, Fluor, Brom, Cyan, Nitro, Trifluormethyl, Carboxy, C_1 - C_2 -Alkoxy carbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio in Betracht kommen und wobei Alkoxy und Alkylthio wiederum durch ein oder mehrere Fluor, Chlor, Brom oder C_6 - C_{12} -Aryl substituiert sein können, oder

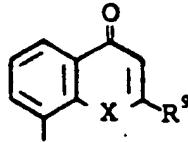
30

3445852

- 5+ -

- 6.

für den Rest



steht,

wobei

X - Sauerstoff oder Schwefel und

R⁹ - Wasserstoff, Phenyl, Methyl oder
Ethyl bedeutet,

5

oder

10

- für Thienyl, Furyl, Pyrryl, Pyrazolyl,
Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl,
Pyridazinyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Benzi-
midazolyl, Benzoxazolyl, Benzoxadiazolyl,
Chinolyl, Isochinolyl

oder

15

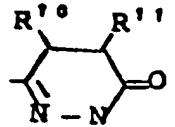
- für geradkettiges oder verzweigtes, gege-
benenfalls durch Furyl, Thienyl oder Py-
ridyl substituiertes C₁-C₈-Alkyl steht,
oder
- für C₄-C₇-Cycloalkyl steht,
- für Pentafluorphenyl steht,

20

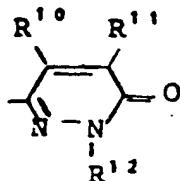
R⁶

- für Wasserstoff oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
mit bis zu 5 C-Atomen steht,

R^7 - für die Gruppe



oder



steht,

wobei

5 R^{10} , R^{11} - gleich oder verschieden sein können und

- für Wasserstoff,
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen stehen oder R^{10} und R^{11} gemeinsam einen 4-7gliedrigen Ring bilden,

10

R^{12} - die gleiche Bedeutung hat wie R^6 und wobei R^6 und R^{12} gleich oder verschieden sein können.

15 3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, in welchen

R^1 , R^3 - gleich oder verschieden sind und

- für Cyan,

- für gegebenenfalls durch ein oder mehrere Fluor, Chlor, Brom, C_1-C_2 -Alkoxy carbonyl, Acetoxy, Pyridyl oder Hydroxy substituiertes Methyl oder Ethyl stehen,

20

R^2 - für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^4 - für Wasserstoff, Nitro, Cyano oder
- für den Rest COR^8 , CO_2R^8 oder SO_2R^8 steht,

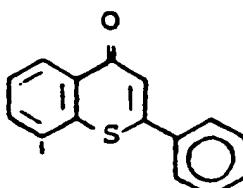
wobei

5 R^8 - für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen stehen, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch ein oder mehrerer Fluor, Nitro, Cyan, C_1-C_3 -Alkoxy, C_1-C_3 -Alkylthio, Methylbenzylamino, Phenyl, Pyridyl, Trifluormethyl oder durch gegebenenfalls durch Methyl oder Ethyl substituierte Ringsysteme wie Pyrrolidin, Pyrazolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin oder Thiomorpholin

10 15 oder wobei R^8 eine direkte Bindung zu R^3 darstellt (für $R^3 \neq$ Cyan),

20 25 R^5 - für Phenyl steht, der gegebenenfalls 1 - 2 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen kann, wobei als Substituenten Methyl, Trifluormethyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, gelten, wobei Alkoxy und Alkylthio wiederum durch ein oder mehrere Fluor oder Phenyl substituiert sein kann,

- für den Rest



oder

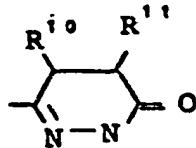
- 54 -

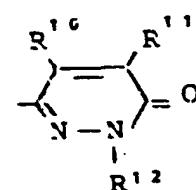
- 9.

- für Pentafluorphenyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl oder Benzoazadiazolyl steht,
- für geradkettiges oder verzweigtes, gegebenenfalls durch Pyridyl substituiertes
- 5 C_1 - C_6 -Alkyl steht, oder
- für Cyclopentyl, Cyclohexyl steht,

R^6 - für Wasserstoff oder

- für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_3 -Alkyl steht,

10 R^7 - für die Gruppe  oder

 steht,

wobei

R^{10} , R^{11} - gleich oder verschieden sein können und

15 - für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl stehen oder R^{10} und R^{11} gemeinsam einen 5 - 7 gliedrigen Ring bilden,

20 R^{12} - die gleiche Bedeutung hat wie R^6 und wobei R^6 und R^{12} gleich oder verschieden sein können.

- 55 -
~~- 10 -~~

4. Verbindungen gemäß Ansprüche 1 - 3 zur Bekämpfung von Erkrankungen.

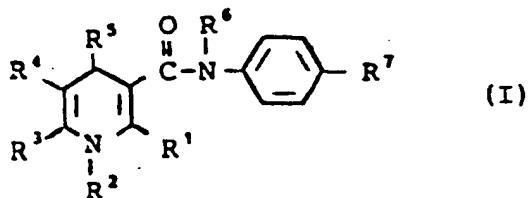
5. Verbindungen gemäß Ansprüche 1 - 3 zur Behandlung von Herzinsuffienz, von Thrombosen, von Thromboembolien, von Ischämien, zur Beeinflussung des Blutzuckerspiegels, des Kreislaufs, als Koronatherapeutikum und Antiarrhythmikum.

6. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 - 3.

10 7. Verwendung der Verbindungen gemäß Ansprüche 1 - 3 zur Bekämpfung von Erkrankungen.

15 8. Verwendung der Verbindungen gemäß Ansprüche 1 - 3 zur Behandlung von Herzinsuffienz, von Thrombosen, von Thromboembolien, von Ischämien, zur Beeinflussung des Blutzuckerspiegels, des Kreislaufs, als Koronatherapeutikum und Antiarrhythmikum.

9. Verfahren zur Herstellung von 1,4-Dihydropyridin-carbonsäureamiden der allgemeinen Formel (I)



20 in welcher

R^1, R^3 - gleich oder verschieden sind und
- für Cyan oder

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Aryl, Heteroaryl, Carboxy, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Acyloxy oder Hydroxy,

5

- R^2 - für Wasserstoff oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen steht,

10

- R^4 - für Wasserstoff, Nitro, Cyano oder
- für den Rest COR^8 , CO_2R^8 oder SO_2R^8 steht,

wobei

- R^8 - für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit bis zu 10 C-Atomen steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch Halogen, Nitro, Cyan, Alkoxy, Alkylthio (jeweils mit bis zu 5 C-Atomen), Alkoxy-carbonyl (mit bis zu 4 C-Atomen), Carboxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aryl, Heteroaryl oder durch eine Aminogruppe, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls Wasserstoff oder einen Substituenten oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Alkyl, Aralkyl trägt oder wobei diese Substituenten gegebenenfalls mit dem Stickstoffatom einen 5-7-gliedrigen Ring bilden, der als weitere Heteroatome Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann und der mit C_1-C_6 -Alkyl substituiert sein kann.

15

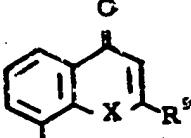
20

25

30

oder wobei R^8 eine direkte Bindung zu R^3 darstellt
(für $R^3 \neq$ Cyan)

10 R^5 - für Aryl steht, der gegebenenfalls 1-5 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen kann, wobei als Substituenten geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Halogen, Cyan, Nitro, Trifluormethyl, Carboamido, Sulfonamido, $-SO_2$ -Alkyl, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Alkoxy, Alkylthio in Betracht kommen und wobei Alkoxy und Alkylthio wiederum durch Halogen oder Aryl substituiert sein können, oder

15 R^5 - für den Rest  steht, wobei

X - Sauerstoff oder Schwefel

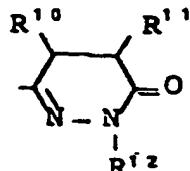
R^9 - Wasserstoff, Aryl oder Alkyl bedeutet,

oder

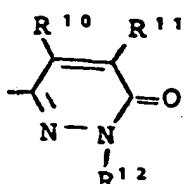
15 - für Heteroaryl steht,
- für geradkettiges oder verzweigtes, gegebenenfalls durch Heteroaryl substituiertes Alkyl steht,
- für Cycloalkyl steht,

20 R^6 - für Wasserstoff oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 C-Atomen steht,

R^7 - für die Gruppe



oder



steht,

wobei

R^{10} , R^{11} - gleich oder verschieden sein können und

5 - für Wasserstoff

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 8 C-Atomen stehen oder R^{10} und R^{11}
gemeinsam einen 3 - 7 gliedrigen Ring bilden,

10 R^{12} - die gleiche Bedeutung hat wie R^6 und wobei
 R^6 und R^{12} gleich oder verschieden sein können,

dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung derje-
nigen Verbindung, in denen R^8 keine Bindung zu R^3 auf-
weist,

A7 Aldehyde der allgemeinen Formel (II)

15



in welcher

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

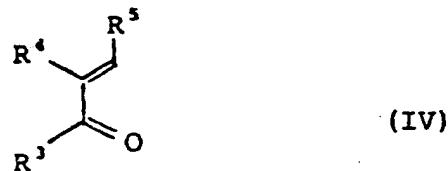
- 59 -

14

mit Ketoverbindungen der allgemeinen Formel (III)

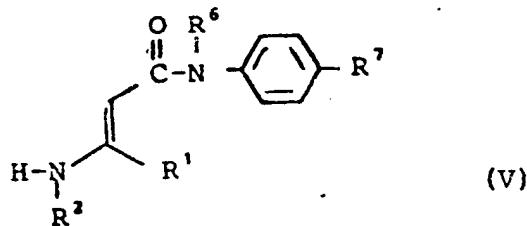
in welcher R^3 , R^4 die angegebene Bedeutung haben,

5 oder deren Kondensationsprodukte der allgemeinen Formel (IV)

in welcher R^3 , R^4 , R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Enaminen der allgemeinen Formel (V)

10

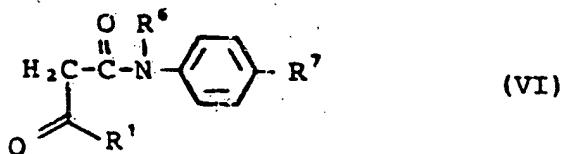
in welcher R^1 , R^2 , R^6 , R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt, oder

- 50 -

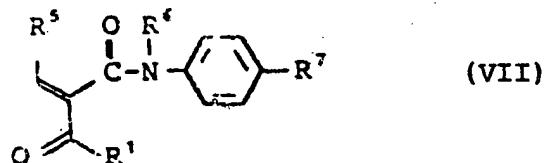
- 51 -

(B7) Aldehyde der allgemeinen Formel (II) und Ketoverbindungen der allgemeinen Formel (VI)



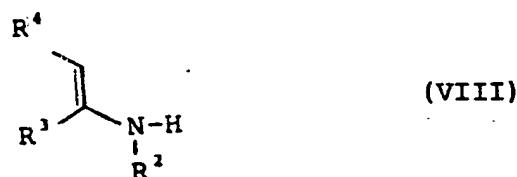
5 in welcher R¹, R⁶, R⁷ die oben angegebene Bedeutung haben,

oder deren Kondensationsprodukte der allgemeinen Formel (VII),



10 in welcher R¹, R⁵, R⁶, R⁷ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Enaminen der allgemeinen Formel (VIII)

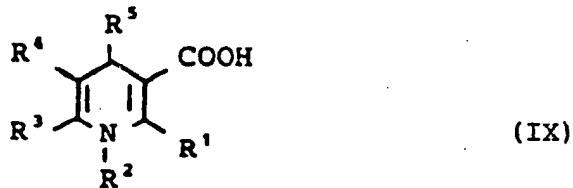


- 61 -

- 16 -

in welcher R^2 , R^3 , R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,
umgesetzt, oder

5 C7 1,3-Dihydropyridin-carbonsäuren der allgemeinen
Formel (IX)



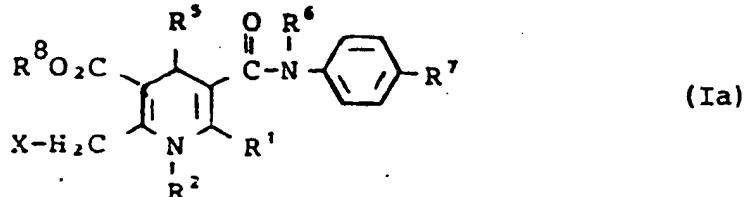
10 in welcher R^1 - R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,
nach bekannten Methoden, gegebenenfalls über ein re-
aktives Säurederivat, mit Verbindungen der zilge-
meinen Formel (X),



in welcher R^6 , R^7 die oben angegebene Bedeutung
haben, gegebenenfalls in einem inerten organischen
Lösungsmittel umgesetzt,

15 oder zur Herstellung derjenigen Verbindungen, in
denen R^4 für die Gruppe CO_2R^8 steht und R^8 eine
Bindung zu R^3 aufweist,

D7 Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



Le A 23 464

~~- 62 -~~~~- 17 -~~

in welcher

 R^1, R^2, R^5-R^7 die oben angegebene Bedeutung haben, R^8 keine direkte Bindung bedeutet und

X für Halogen steht,

5 pyrolysiert oder falls X für O-Acetyl oder O-Benzyl-
steht, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen cy-
clisiert.

10. Verfahren gemäß Anspruch 9 zur Herstellung der Ver-
bindungen gemäß Formel I, in denen

10 R^1, R^3 - gleich oder verschieden sind und
- für Cyan oder
- für geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen stehen,
das gegebenenfalls substituiert ist
durch ein oder mehrere Fluor, Chlor,
Brom, Phenyl, C_1-C_2 -Alkoxy, Acetyl-
oxy, Benzoyloxy, Pyridyl, Furyl,
Thienyl oder Hydroxy,

15 R^2 - für Wasserstoff oder
- für geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen steht,

20 R^4 - für Wasserstoff, Nitro, Cyano oder
- für den Rest COR^8 , CO_2R^8 oder
 SO_2R^8 steht,

wobei

R^8 - für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit bis zu 8 C-Atomen steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann, durch ein oder mehrere Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyan, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, Carboxy, Phenyl, Pyridyl, Furyl, Thienyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch eine Aminogruppe, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls Wasserstoff und einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe C_1 - C_3 -Alkyl, Benzyl trägt, oder wobei diese Substituenten gegebenenfalls mit dem Stickstoffatom einen 5-6-gliedrigen Ring bilden, der als weitere Heteroatome Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann und der mit C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein kann,

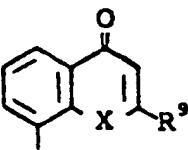
20 oder wobei R^8 eine direkte Bindung zu R^3 darstellt (für $R^3 \neq$ Cyan)

R^5 - für C_6 - C_{14} -Aryl steht, der gegebenenfalls 1 - 3 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen kann, wobei als Substituenten geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl, Fluor, Brom, Cyan, Nitro, Trifluormethyl, Carboxy, C_1 - C_2 -Alkoxy carbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkylthio in Betracht kommen und wobei Alkoxy und Alkylthio wiederum durch ein oder mehrere Fluor,

- 64 -

- 19 -

Chlor, Brom oder C_6 - C_{12} -Aryl substituiert
sein können, oder

für den Rest  steht,
wobei

5 X - Sauerstoff oder Schwefel und
R⁹ - Wasserstoff, Phenyl, Methyl oder Ethyl
bedeutet,

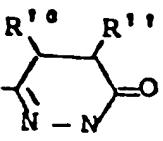
oder

10 - für Thienyl, Furyl, Pyrryl, Pyrazolyl,
 Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl,
 Pyridazinyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Benzimidazolyl,
 Benzoxazolyl, Benzoxadiazolyl,
 Chinolyl, Isochinolyl

oder

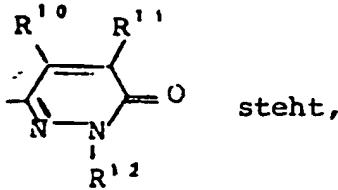
15 - für geradkettiges oder verzweigtes, gegebenenfalls durch Furyl, Thienyl oder Pyridyl substituiertes C_1 - C_8 -Alkyl steht, oder
 - für C_4 - C_7 -Cycloalkyl steht,
 - für Pentafluorphenyl steht,

20 R⁶ - für Wasserstoff oder
 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 C-Atomen steht,

R⁷ - für die Gruppe  oder
 R¹²

- 65 -

- 40 -



steht,

wobei

R¹⁰, R¹¹- gleich oder verschieden sein können und

- für Wasserstoff,

5 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen stehen oder R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam einen 4-7 gliedrigen Ring bilden,

10 R¹² - die gleiche Bedeutung hat wie R⁶ und wobei R⁶ und R¹² gleich oder verschieden sein können.

11. Verfahren gemäß Anspruch 9 zur Herstellung der Verbindungen gemäß Formel I, in denen

15 R¹, R³ - gleich oder verschieden sind und
- für Cyan,
- für gegebenenfalls durch ein oder mehrere Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₂-Alkoxy carbonyl, Acetoxy, Pyridyl oder Hydroxy substituiertes Methyl oder Ethyl stehen,

20 R² - für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R⁴ - für Wasserstoff, Nitro, Cyano oder
- für den Rest COR⁸, CO₂R⁸ oder SO₂R⁸ steht,

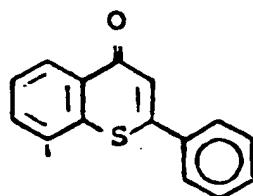
wobei

R^8 - für geradkettiges, verzweigtes oder cyclische, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen stehen, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch ein oder mehrere Fluor, Nitro, Cyan, C_1 - C_3 -Alkoxy, C_1 - C_3 -Alkylthio, Methylbenzylamino, Phenyl, Pyridyl, Trifluormethyl oder durch gegebenenfalls durch Methyl oder Ethyl substituierte Ringsysteme wie Pyrrolidin, Pyrazolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin oder Thiomorpholin,

oder wobei R^8 eine direkte Bindung zu R^3 darstellt (für $R^3 \neq$ Cyan),

15 R^5 - für Phenyl steht, der gegebenenfalls 1 - 2 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen kann, wobei als Substituenten Methyl, Trifluormethyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio gelten, wobei Alkoxy und Alkylthio wiederum durch ein oder mehrere Fluor oder Phenyl substituiert sein kann,

- für den Rest



oder

- für Pentafluorphenyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl oder Benzoxadiazolyl steht,

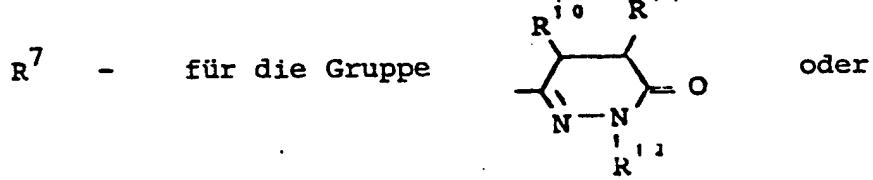
- 67 -

- 22 -

- für geradkettiges oder verzweigtes, gegebenenfalls durch Pyridyl substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl steht, oder
- für Cyclopentyl, Cyclohexyl steht,

5 R^6 - für Wasserstoff oder

- für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_3 -Alkyl steht,



10 wobei

R^{10} , R^{11} - gleich oder verschieden sein können und

- für Wasserstoff oder
- für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl stehen oder R^{10} und R^{11} gemeinsam einen 5 - 7 gliedrigen Ring bilden,

15 R^{12} - die gleiche Bedeutung hat wie R^6 und wobei R^6 und R^{12} gleich oder verschieden sein können.

20

12. Verfahren gemäß Ansprüche 9 - 11, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verfahrensvarianten A und B bei Temperaturen von 10-200°C durchführt.
13. Verfahren gemäß Ansprüche 9 - 11, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verfahrensvariante C bei Temperaturen von -70°C bis +60°C durchführt.
14. Verfahren gemäß Anspruch 9 - 11, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verfahrensvariante D bei Temperaturen von 20-300°C durchführt.

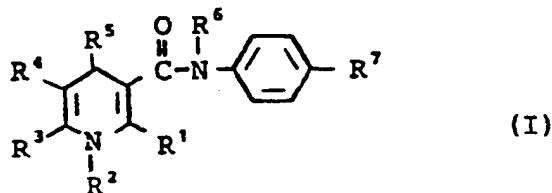
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
 Konzernverwaltung RP
 Patentabteilung

5090 Leverkusen, Bayerwerk
 E/ABC

Dihydropyridin-carbonsäureamide, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln

Die vorliegende Erfindung betrifft 1,4-Dihydropyridin-carbonsäureamide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere zur Bekämpfung von Kreislauferkrankungen und Thrombosen.

5 Die Erfindung betrifft 1,4-Dihydropyridin-carbonsäureamide der allgemeinen Formel (I)



in welcher

10 R^1, R^3 - gleich oder verschieden sind und
 - für Cyan oder
 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
 bis zu 6 C-Atomen steht, das gegebenenfalls

substituiert ist durch Halogen, Aryl, Heteroaryl, Carboxy, Alkoxy (mit bis zu 4 C-Atomen), Alkoxycarbonyl (mit bis zu 6 C-Atomen), Acyloxy (mit bis zu 7 C-Atomen) oder Hydroxy,

5 R^2 - für Wasserstoff oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen steht,

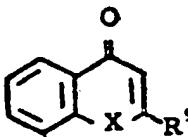
8 R^4 - für Wasserstoff, Nitro, Cyano oder
- für den Rest COR^8 , CO_2R^8 oder SO_2R^8 steht,

10 wobei
 R^8 - für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit bis zu 10 C-Atomen steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch Halogen, Nitro, Cyan, Alkoxy, Alkylthio (jeweils mit bis zu 5 C-Atomen), Alkoxycarbonyl (mit bis zu 4 C-Atomen), Carboxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Aryl, Heteroaryl oder durch eine Aminogruppe, wobei die Aminogruppe gegebenenfalls Wasserstoff oder einen Substituenten oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Alkyl, Aralkyl trägt, oder wobei diese Substituenten gegebenenfalls mit dem Stickstoffatom einen 5-7-gliedrigen Ring bilden, der als weitere Heteroatome Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann und der mit C_1-C_6 -Alkyl substituiert sein kann,

15
20
25 oder wobei R^8 eine direkte Bindung zu R^3 darstellt (für $R^3 \neq$ Cyan)

- 26 .

R^5 - für Aryl steht, der gegebenenfalls 1-5 gleiche
 oder verschiedene Substituenten tragen kann, wo-
 bei als Substituenten geradkettiges oder ver-
 zweigtes Alkyl (bis zu 6 C-Atome), Halogen, Cyan,
 5 Nitro, Trifluormethyl, Carbonamido, Sulfonamido,
 $-SO_2$ -Alkyl (bis zu 4 C-Atome), Carboxy, Alkoxy-
 carbonyl (bis zu 4 C-Atome), Alkoxy, Alkylthio
 (jeweils bis zu 8 C-Atome) in Betracht kommen
 und wobei Alkoxy und Alkylthio wiederum durch
 10 Halogen oder Aryl substituiert sein können, oder

R^5 - für den Rest  steht, wobei

X - Sauerstoff oder Schwefel und

R^9 - Wasserstoff, Aryl oder Alkyl bedeutet,

oder

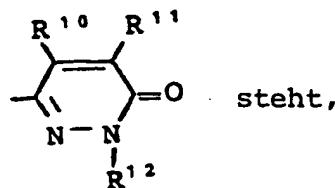
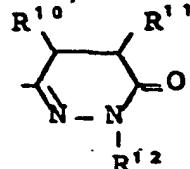
15 - für Heteroaryl steht,
 - für geradkettiges oder verzweigtes, gegebenen-
 falls durch Heteroaryl substituiertes Alkyl
 steht (bis 10 C-Atome),
 - für Cycloalkyl (4-7 C-Atome) steht,

20 R^6 - für Wasserstoff oder
 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
 bis zu 7 C-Atomen steht,

- 4 -

- 27 -

R^7 - für die Gruppe oder



wobei

R^{10} , R^{11} - gleich oder verschieden sein können und

5 - für Wasserstoff
 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
 bis zu 8 C-Atomen stehen oder R^{10} und R^{11}
 gemeinsam einen 3 - 7 gliedrigen Ring bilden,

10 R^{12} - die gleiche Bedeutung hat wie R^6 und wobei
 R^6 und R^{12} gleich oder verschieden sein können,

in Form von Isomeren, Isomerengemischen, Racematen und
 optischen Antipoden sowie deren physiologisch unbedenk-
 liche Salze.

15 Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind solche, in
 welchen

R^1 , R^3 - gleich oder verschieden sind und

20 - für Cyan oder
 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
 bis zu 4 C-Atomen stehen, das gegebenenfalls
 substituiert ist durch ein oder mehrere Fluor,
 Chlor, Brom, Phenyl, Alkoxy (bis zu 2 C-Atomen),

Acetyloxy, Benzyloxy, Pyridyl, Furyl, Thienyl
oder Hydroxy,

R² - für Wasserstoff oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
5 bis zu 4 C-Atomen steht,

R⁴ - für Wasserstoff, Nitro, Cyano oder
- für den Rest COR⁸, CO₂R⁸ oder SO₂R⁸ steht
wobei

R⁸ - für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches,
10 gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit bis zu
8 C-Atomen steht, das gegebenenfalls substituiert
sein kann, durch ein oder mehrere Fluor, Chlor,
Brom, Nitro, Cyan, Alkoxy, Alkylthio (jeweils mit
bis zu 4 C-Atomen), Carboxy, Phenyl, Pyridyl,
15 Furyl, Thienyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy
oder durch eine Aminogruppe wobei die Aminogrup-
pe gegebenenfalls Wasserstoff und einen oder zwei
gleiche oder verschiedene Substituenten aus der
Gruppe Alkyl (bis 3 C-Atome), Benzyl trägt, oder
20 wobei diese Substituenten gegebenenfalls mit dem
Stickstoffatom einen 5-6-gliedrigen Ring bilden,
der als weitere Heteroatome Sauerstoff-, Schwei-
fel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann und
der mit C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann,

25 oder wobei R⁸ eine direkte Bindung zu R³ darstellt
(für R³ ≠ Cyan)

R⁵ - für Aryl (6-14 C-Atomen) steht, der gegebenen-
falls 1 - 3 gleiche oder verschiedene Substitu-

- 6 -

- 29 -

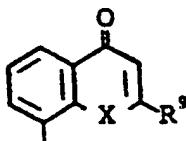
5 enten tragen kann, wobei als Substituenten geradkettiges oder verzweigtes Alkyl (bis zu 4 C-Atome), Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Nitro, Trifluor-methyl, Carboxy, Alkoxy carbonyl (bis 2 C-Atome), Alkoxy, Alkylthio (jeweils bis 6 C-Atome), in Betracht kommen und wobei Alkoxy und Alkylthio wiederum durch ein oder mehrere Fluor, Chlor, Brom oder Aryl (6-12 C-Atome) substituiert sein können, oder

10

für den Rest

steht,

wobei



X - Sauerstoff oder Schwefel und
 R⁹ - Wasserstoff, Phenyl, Methyl oder Ethyl
 bedeutet,

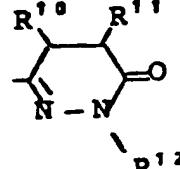
15

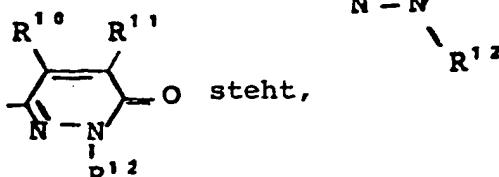
oder

20

- für Thienyl, Furyl, Pyrryl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzoxadiazolyl, Chinolyl, Isochinolyl oder
- für geradkettiges oder verzweigtes, gegebenenfalls durch Furyl, Thienyl oder Pyridyl substituiertes Alkyl (bis 8 C-Atome) steht, oder
- für Cycloalkyl (4-7 C-Atome) steht,
- 25 für Pentafluorphenyl steht,

R⁶ - für Wasserstoff oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 5 C-Atomen steht,

R⁷ - für die Gruppe  oder



R¹⁰, R¹¹ - gleich oder verschieden sein können und
- für Wasserstoff,
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
10 bis zu 6 C-Atomen stehen oder R¹⁰ und R¹¹
gemeinsam einen 4 - 7 gliedrigen Ring bilden,

R¹² - die gleiche Bedeutung hat wie R⁶ und wobei R⁶
und R¹² gleich oder verschieden sein können.

15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen
Formel (I),

in welcher

R¹, R³ - gleich oder verschieden sind und
- für Cyan,
- für gegebenenfalls durch ein oder mehrere
20 Fluor, Chlor, Brom, Alkoxycarbonyl (bis
2 C-Atome), Acetyloxy, Pyridyl oder Hy-
droxy substituiertes Methyl oder Ethyl
stehen,

R^2 - für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^4 - für Wasserstoff, Nitro, Cyano oder
- für den Rest COR^8 , CO_2R^8 oder SO_2R^8 steht,

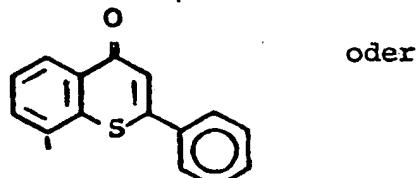
wobei

5 R^8 - für geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann durch ein oder mehrere Fluor, Nitro, Cyan, Alkoxy, Alkylthio (jeweils bis zu 3 C-Atome), Methylbenzylamino, Phenyl, Pyridyl, Trifluormethyl, oder durch gegebenenfalls durch Methyl oder Ethyl substituierte Ringsysteme wie Pyrrolidin, Pyrazolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin oder Thiomorpholin,

15 oder wobei R^8 eine direkte Bindung zu R^3 darstellt (für $R^3 \neq$ Cyan),

20 R^5 - für Phenyl steht, der gegebenenfalls 1 - 2 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen kann, wobei als Substituenten Methyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Alkylthio (jeweils bis 4 C-Atome), gelten, wobei Alkoxy und Alkylthio wiederum durch ein oder mehrere Fluor oder Phenyl substituiert sein kann,

- für den Rest

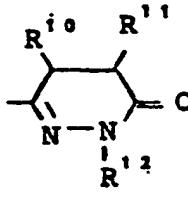


- für Pentafluorphenyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl oder Benzoxadiazolyl steht,
- für geradkettiges oder verzweigtes, gegebenenfalls durch Pyridyl substituiertes Alkyl (bis 5 6 C-Atome) steht, oder
- für Cyclopentyl, Cyclohexyl steht,

5 R^6 - für Wasserstoff oder

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl (bis 3 C-Atome) steht,

10 R^7 - für die Gruppe



oder

steht,

wobei

15 R^{10}, R^{11} - gleich oder verschieden sein können und

- für Wasserstoff oder
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl (bis 4-C-Atome) stehen

oder R^{10} und R^{11} gemeinsam einen 5 - 7 gliedrigen Ring bilden,

20 R^{12} - die gleiche Bedeutung hat wie R^6 und wobei R^6 und R^{12} gleich oder verschieden sein können.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfundungsgemäßen Stoffe mit anorganischen und organischen Säuren sein. Als Beispiele seien genannt: Hydrohalogenide, Hydrogensulfate, Sulfate, Hydrogenphosphate, Acetate, 5 Maleate, Citrate, Furmarate, Tartrate, Lactate oder Benzoate.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen sind neu und besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie sind gefäßdilatierend und positiv inotrop. Aufgrund dieser Eigenschaften können sie zur Bekämpfung von Kreislauferkrankungen eingesetzt werden und stellen somit eine Bereicherung der Pharmazie dar. 10

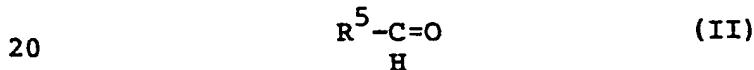
Die erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

15 R^1-R^{12} die oben angegebene Bedeutung haben,

R^8 jedoch keine direkte Bindung zu R^3 ist,

erhält man, wenn man

\bar{A} Aldehyde der allgemeinen Formel (II)



in welcher

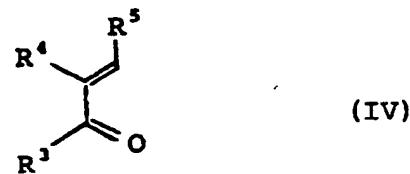
R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

-34-

mit Ketoverbindungen der allgemeinen Formel (III)

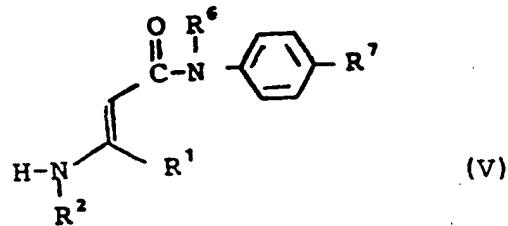
in welcher R^3 , R^4 die angegebene Bedeutung haben,

5 oder deren Kondensationsprodukte der allgemeinen Formel (IV)

in welcher R^3 , R^4 , R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

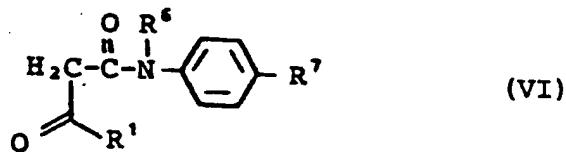
mit Enaminen der allgemeinen Formel (V)

10

in welcher R^1 , R^2 , R^6 , R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

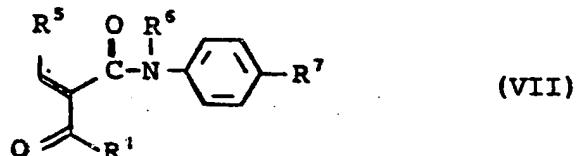
umgesetzt, oder

1/87 Aldehyde der allgemeinen Formel (II) und Ketoverbindungen der allgemeinen Formel (VI)



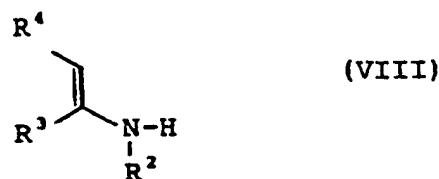
5 in welcher R^1 , R^6 , R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder deren Kondensationsprodukte der allgemeinen Formel (VII),



10 in welcher R^1 , R^5 , R^6 , R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

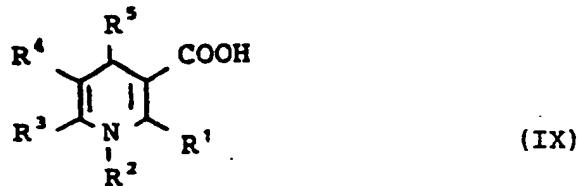
mit Enaminen der allgemeinen Formel (VIII)



- 36 -

in welcher R^2 , R^3 , R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,
umgesetzt, oder wenn man

5 15 1,3-Dihydropyridin-carbonsäuren der allgemeinen
Formel (IX)



10 in welcher R^1 - R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,
nach bekannten Methoden, gegebenenfalls über ein re-
aktives Säurederivat, mit Verbindungen der allge-
meinen Formel (X),



in welcher R^6 , R^7 die oben angegebene Bedeutung
haben, gegebenenfalls in einem inerten organischen
Lösungsmittel umgesetzt.

15 Als reaktive Säurederivate seien beispielhaft genannt:
aktivierte Ester, Hydroxysuccinimidester, Säureimidazolide,
gemischte Anhydride, Umsetzung mit Dicyclohexylcarbo-
diimid.

3445852

- 74 -

- 37.

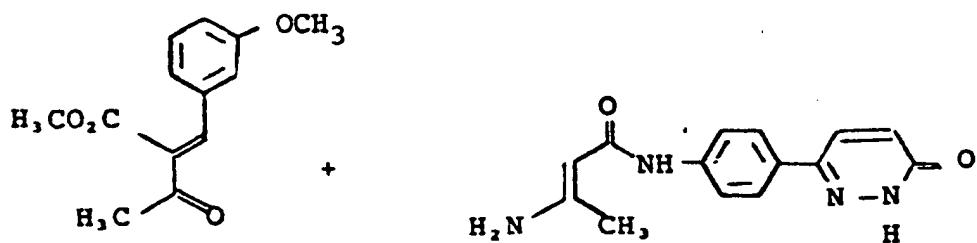
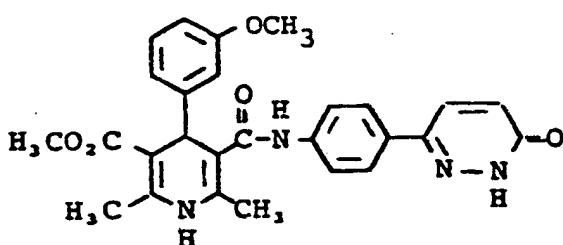
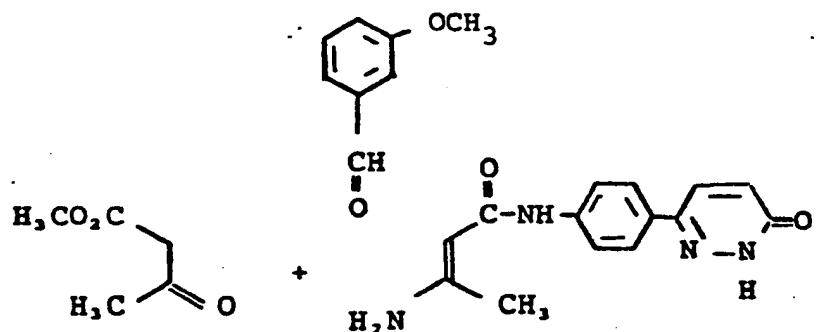
Setzt man beispielsweise nach Verfahrensvariante A als Ausgangsstoffe 2-Methoxybenzaldehyd, Acetessigsäuremethylester, oder das Kondensationsprodukt 3-Methoxybenzylidenacetessigsäuremethylester, und 3-Aminocrotonsäure-N-6-

5. oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)phenylamid ein, so lässt sich die Reaktion durch folgendes Schema darstellen:

3445852

- 45 -

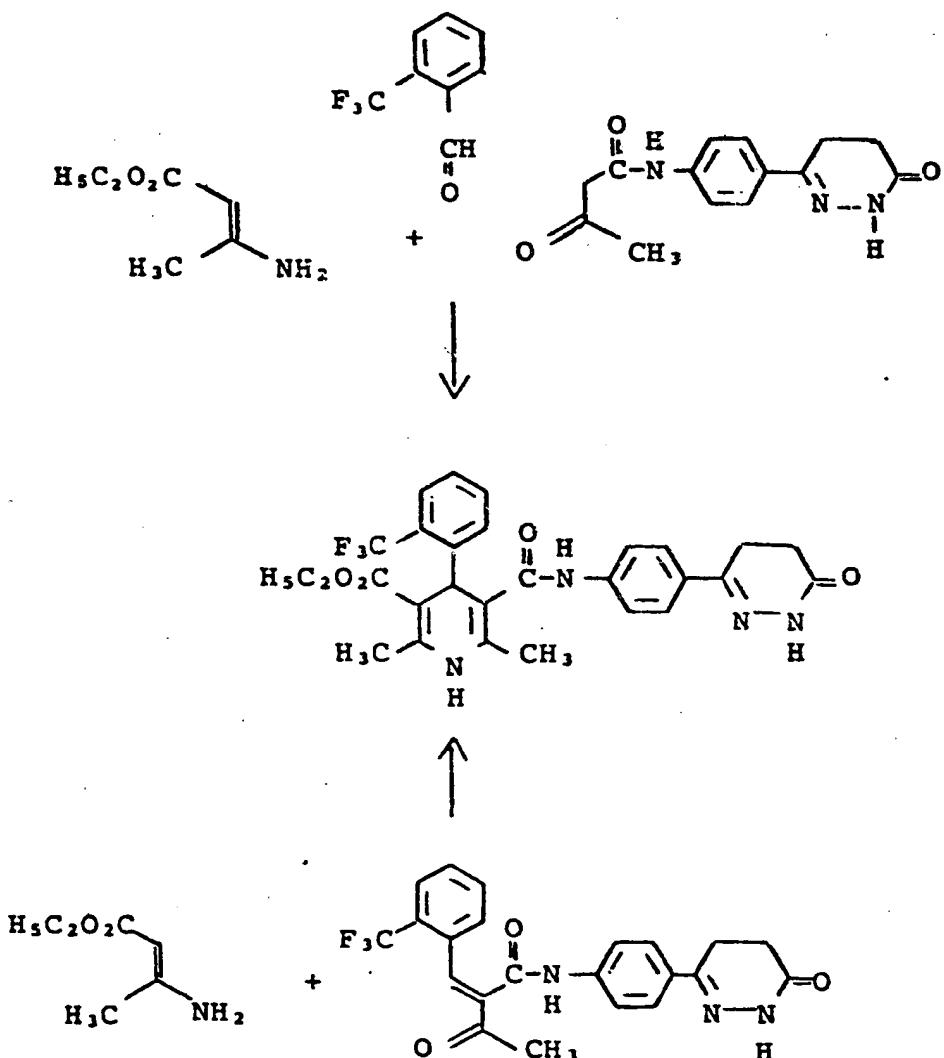
- 38 -



Le A 23 464

39.

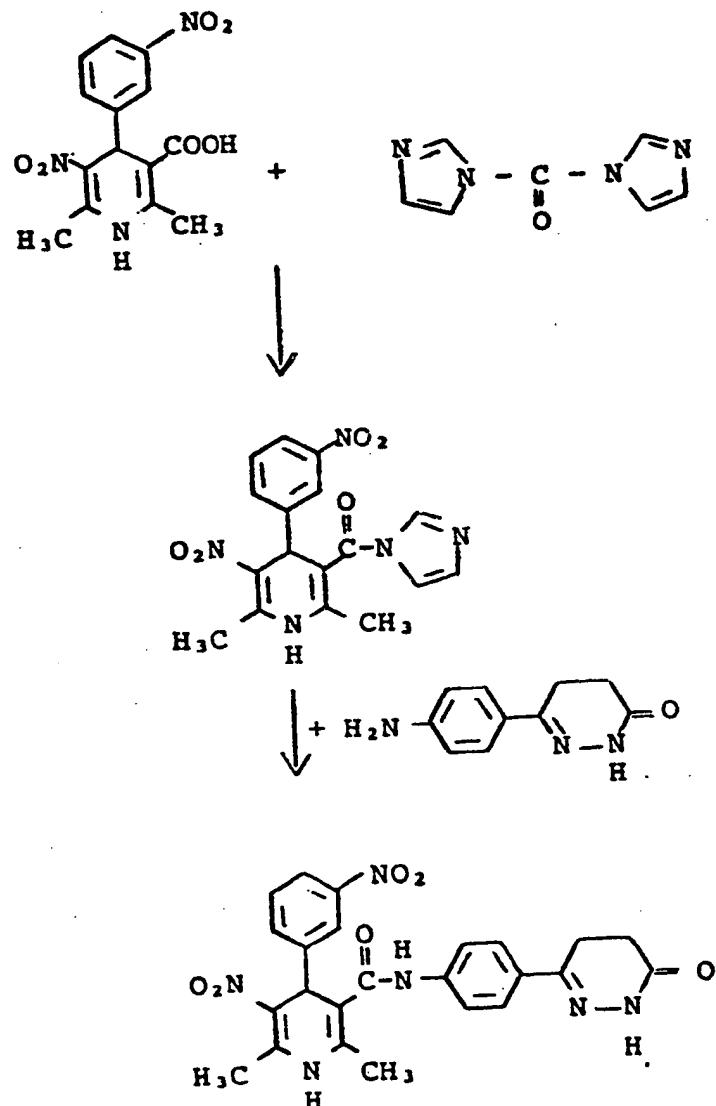
Setzt man nach Verfahrensvariante 7 als Ausgangsstoffe 2-Trifluormethylbenzaldehyd, Acetessigsäure-N-4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl⁷amid oder das Kondensationsprodukt 2-Trifluormethyl-benzylidenacetessig-
 5 säure-N-4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl⁷amid und 3-Aminocrotonsäureethylester ein, so lässt sich die Reaktion durch folgendes Schema darstellen:



- 47 -

- 40 -

Setzt man nach Verfahrensvariante C7 1,4-Dihydro-2,6-di-methyl-3-nitro-4-(3-nitrophenyl)-5-carbonsäure mit Carbonyldiimidazol um und lässt das erhaltene Imidazolid mit 4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)anilin reagieren, so lässt sich die Reaktion durch folgendes Schema darstellen:



Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formeln II-IV, VIII-X sind literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden (vgl. D. Borrmann, "Umsetzung von Diketen mit Alkoholen, Phenolen und Merkaptanen" im Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band VII/4, 230 ff. (1968); G. Jones, "The Knoevenagel Condensation" in Org. Reactions, Vol. VI, 204 ff (1967); A.C. Cope, J. Am. Chem. Soc. 67, 1017 (1945); Deutsche Offenlegungsschriften 2 165 260, 2 847 237 und 10 2 401 665; A. Dornow und W. Sassenberg, Liebigs Ann. Chem. 602, 14 (1957); EP-OS 71 819).

Die Verbindungen V, VI und VII sind neu. Sie können nach literaturbekannten Methoden, wie in den Beispielen beschrieben, hergestellt werden. Beispielsweise ebenfalls 15 nach: D. Borrmann in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band VII/4, 230 ff (1968); G. Jones in Organic Reactions, Vol. VI, 204 ff (1967); S.A. Glickmann A.C. Cope in J. Amer. Chem. Soc. 67, 1017 (1945).

Als Verdünnungsmittel kommen für Verfahren A und B alle 20 inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Glykolmonoethylether, Eisessig, Pyridin, Dimethylformamid, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Für Verfahren C kommen die üblichen inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören bevorzugt chlo-

rierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder 1,2-Dimethoxyethan, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol,

5 Xylool, Acetonitril, Nitromethan, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Pyridin, Essigsäureethyl-ester.

Die Reaktionstemperaturen für alle Verfahren können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen

10 arbeitet man bei Verfahren A und B in einem Bereich von 10°C bis 200°C, bevorzugt von 20°C bis 150°C. Bei Verfahren C arbeitet man im allgemeinen in einem Bereich von -70°C bis +60°C, bevorzugt von -50°C bis +40°C.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren ist das Verhältnis der an der Reaktion beteiligten Stoffe beliebig. Im allgemeinen arbeitet man jedoch mit molaren

20 Mengen der Reaktanden. Bei Verfahren C hat es sich als zweckmäßig erwiesen, das Amin im bis zu 5fach molaren Überschuß einzusetzen.

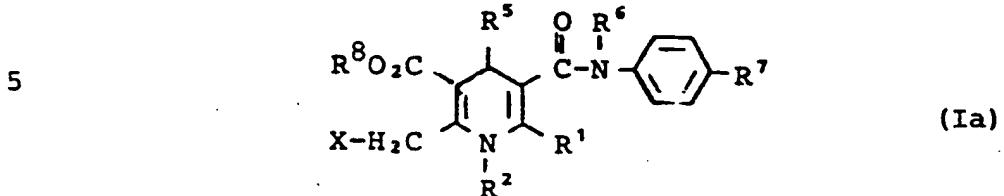
Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in welcher

25 R^1-R^3 , R^5-R^{13} die oben angegebene Bedeutung haben,

- 45 -

R^4 für die Gruppe CO_2R^8 steht und
 R^8 für eine direkte Bindung zu R^3 steht

erhält man, wenn man Verbindungen der allgemeinen Formel
 (Ia)



in welcher

R^1 , R^2 , R^5 - R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,
 R^8 keine direkte Bindung bedeutet und
 X für Halogen, bevorzugt Chlor oder
 10 Brom steht

mit oder ohne Lösungsmittel pyrolysiert, oder falls X für
 O-Acetyl oder O-Benzyl steht, gegebenenfalls in Anwesen-
 heit von Basen cyclisiert.

15 Die Pyrolyse kann mit oder ohne Lösungsmittel durchge-
 führt werden. Als Lösungsmittel kommen gegebenenfalls
 alle üblichen inerten organischen Lösungsmittel in Frage.
 Dazu zählen aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol,
 Toluol oder Xylool, Tetralin, Erdölfraktionen, Ether wie
 Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykolmono- bzw.
 20 diethylether, Halogenkohlenwasserstoffe wie Di-, Tri-
 oder Tetrachlormethan, Dichlor- oder Trichlorethylen.

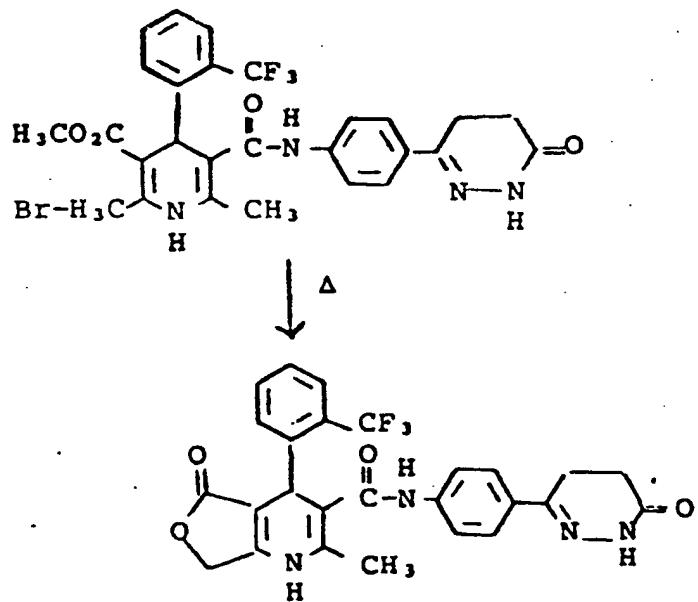
Die Pyrolyse wird in einem Temperaturbereich von 20°C
 bis 300°C, bevorzugt von 40°C bis 250°C durchgeführt.

- 44

Die Pyrolyse kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Basen eignen sich die üblichen Basen wie zum Beispiel
5 Alkali- oder Erdalkalihydroxide, besonders Natrium-, Kalium-, Calciumhydroxid oder Amin wie Ammoniak, Triethylamin, Pyridin. Die Cyclisierung kann in den üblichen Lösungsmitteln wie aromatische Kohlenwasserstoffe (z.B. Benzol, Toluol) Alkoholen (Ethanol, Propanol, Methanol) oder
10 Essigsäure durchgeführt werden. Die Cyclisierung erfolgt bei Temperaturen von 0°C bis 200°C, bevorzugt bei 20-150°C.

Verwendet man als Ausgangsstoff 2-Brommethyl-1,4-dihydro-6-methyl-4-(2-trifluormethylphenyl)pyridin-3,5-dicarbon-säure-3-methylester-5-N-4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyri-15 dazin-3-yl)phenylamid, so lässt sich die Reaktion durch folgendes Schema verdeutlichen:



Die vorstehenden Herstellungsverfahren sind lediglich zur Verdeutlichung angegeben. Die Herstellung der Verbindungen

Le A 23 464

der Formel (I) ist nicht auf diese Verfahren beschränkt, sondern jede Modifikation dieser Verfahren ist in gleicher Weise für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen anwendbar.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen existieren in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten. Die Erfindung betrifft sowohl die Antipoden als auch die Racemformen sowie
- 10 Diastereomerengemische. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen (vgl. E.L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw Hill, 1962).
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben eine positiv inotrope und koronardilatierende Wirkung und zeigen somit ein nicht vorhersehbares und wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum. Sie können als kreislaufbeeinflussende Mittel, als Koronartherapeutika, Antiarrhythmika, zur Behandlung von Herzinsuffizienz und zur Beeinflussung des Blutzuckerspiegels eingesetzt werden. Darüber hinaus wirken die neuen Stoffe thrombozytenaggregationshemmend und eignen sich damit zur Behandlung von Thrombosen, Thromboembolien sowie Ischämien.
- 25 Die inotropen und koronardilatierenden Wirkungen werden am isoliert perfundierten Herzen des Meerschweinchens gefunden, wobei besonders solche Verbindungen bevorzugt sein sollen, die neben einer die Kontraktilität des isolierten Herzens steigernden eine der Perfusionsdruck
- 30 senkenden und damit die Koronarien dilatierende Wirkung aufweisen.

Dazu werden die Herzen von 250 bis 350 g schweren Albino Meerschweinchen verwendet. Die Tiere werden mit einem Schlag auf den Kopf getötet, der Thorax geöffnet, in die freipräparierte Aorta eine Metallkanüle eingebunden und der 5 linke Vorhof geöffnet. Das Herz wird mit den Lungen aus dem Thorax herausgetrennt und über die Aortenkanüle an die Perfusionsapparatur bei laufender Perfusion angeschlossen. Die Lungen werden an den Lungenwurzeln abgetrennt. Als Perfusionsmedium dient Krebs-Henseleit-Lösung 10 (2) (118,5 mmol/l NaCl, 4,75 mmol/l KCl, 1,19 mmol/l KH_2PO_4 , 1,19 mmol/l MgSO_4 , 25 mmol/l NaHCO_3 , 0,013 mmol/l NaEDTA), deren CaCl_2 je nach Bedarf variiert wird, in der Regel jedoch 1,2 mmol/l beträgt. Als energielieferndes Substrat werden 10 mmol/l Glucose zugesetzt. Vor der Perfusion 15 wird die Lösung partikelfrei filtriert. Die Lösung wird mit Carbogen (95 % O_2 , 5 % CO_2 zur Aufrechterhaltung des pH-Werten von 7,4) begast. Die Herzen werden mit konstantem Fluß (10 ml/min) bei 32°C mittels einer Rollenquetschpumpe perfundiert.

20 Zur Messung der Herzfunktion wird ein flüssigkeitsgefüllter Latexballon, der über eine Flüssigkeitssäule mit einem Druckaufnahmer verbunden ist, durch den linken Vorhof in den linken Ventrikel eingeführt und die isovolumetrischen Kontraktionen auf einem Schnellschreiber registriert. 25 (Ope, L., J.Physiol. 180 (1965) 529-541). Der Perfusionsdruck wird mittels eines Druckaufnehmers, der vor dem Herzen mit dem Perfusionssystem in Verbindung steht, registriert. Unter diesen Bedingungen zeigt eine Senkung des Perfusionsdrucks eine Koronardilatation, eine Steigerung der links ventrikulären Druckamplitude einen Anstieg der Herzkontraktilität an.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in geeigneten Verdünnungen in das Perfusionssystem kurz vor den isolierten Herzen infundiert.

5 In der folgenden Tabelle sind die kontraktilitätssteigernden und koronardilatierenden Effekte am isoliert perfundierten Meerschweinchenherzen von einigen Beispielen aufgeführt.

Tabelle: Isoliert perfundiertes Meerschweinchenherz.
 Kontraktionsamplitude-steigender und Perfusionsdruck-
 10 senkender Effekt einiger erfindungsgemäßer Verbindungen
 (prozentuale Änderung gegenüber Kontrollbedingungen).

Beispiel-Nr.	Konzentration (g/ml)			
	10^{-7}	10^{-6}	KA	PD
2	+12	- 7	+101	-41
3	+44	-18	+ 52	-39
6	+43	-19	+67	-40

KA = Kontraktionsamplitude

PD = Perfusionsdruck

15 Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung wurde in folgenden Versuchsanordnungen gefunden:

a) in Plasma

Für die in vitro Versuche wurde Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts verwendet. Als Anti-

Le A 23 464

5 koagulans wurden einem Teil 3,8 %iger wässriger Natriumzitratlösung 9 Teile Blut zugemischt. Mittels Zentrifugation erhält man aus diesem Blut plättchenreiches Zitratplasma (PRP) (Literatur: Jürgens/Beller, Klinische Methode der Blutgerinnungsanalyse; Thieme Verlag, Stuttgart 1959).

10 Für diese Untersuchungen wurden 0,8 ml PRP und 0,1 ml der Wirkstofflösung bei 37°C im Wasserbad vorinkubiert. Anschließend wurde die Thrombozytenaggregation nach der turbidometrischen Methode (Literatur: Born, B.V.R., J. Physiol. (London), 162, 67, 1962) im Aggregometer bei 37°C bestimmt (Literatur: Therapeutische Berichte 47, 80-86, 1975). Hierzu wurde die vorinkubierte Probe mit 0,1 ml

15 Kollagen, einem aggregationsauslösenden Agens, versetzt. Die Veränderung der optischen Dichte in der Probe des PRP wurde während einer Zeitdauer von 6 Minuten aufgezeichnet und der Ausschlag nach 6 Minuten bestimmt. Hierzu wird die prozentuale Hemmung gegenüber der Kontrolle errechnet.

20

Beispiel-Nr. Grenzkonzentration für Hemmung (mg/1)

3	0,01 - 0,003
5	0,1 - 0,03
6	0,3 - 0,1
7	3 - 1
9	3 - 1
10	0,1 - 0,03
11	0,03 - 0,01
12	0,03 - 0,01
13	0,03 - 0,01
24	0,03 - 0,01
55	1 - 0,3
56	0,3 - 0,1

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen übergeführt werden, wie Tabletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung 5 inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

10 Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstreichen der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, 15 wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt:

20 Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß-/Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethylalkohol, Glycerin), Glykole (z.B. Propylenglykol, Polyethylen-glykol), feste Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), 25 synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kiesel-säure, Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z.B. Polyoxyethylen-Fett-

säure-Ester), Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravénös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen 10 auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagsstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im 15 Falle wässriger Suspensionen und/oder Elixieren, die für orale Anwendungen gedacht sind, können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

20 Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

25 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres bzw. der Art des Applikationsweges, aber auch aufgrund der Tierart und deren individuellem Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. deren Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehrere Einzelgaben über den Tag zu verteilen. Für die Applikation in der Humanmedizin ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen. Sinngemäß gelten hierbei auch die obigen Ausführungen.

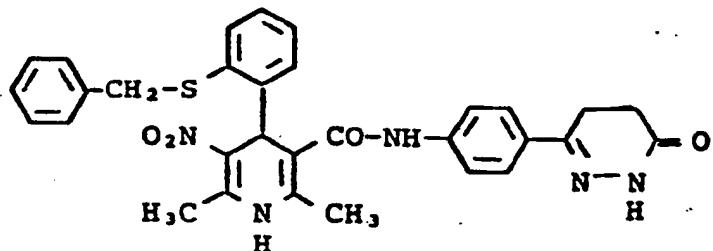
- 29 -

- 51 -

Beispiel 1

4-(2-Benzylmercaptophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-nitro-pyridin-3-carbonsäure-N-/4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenylamid

5



a) Acetessigsäure-N-/4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenylamid

20 g (0,106 mol) 3-(4-Aminophenyl)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin werden in 250 ml DMF mit 9,47 g (8,7 mol) 10 Diketen bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Nach Einengen wird mit 100 ml Ethanol aufgekocht und nach dem Abkühlen abfiltriert.

Ausbeute: 22,9 g (79,2 % d.Th.)

Schmp.: 206°C

15 b) 3-Aminocrotonsäure-N-/4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenylamid

- 30 -

- 53 -

12,5 g (45,7 mmol) Acetessigsäure-N-4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl7-amid werden in 225 ml konz. wäsr. NH₃ 2 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen.

5 Ausbeute: 10,8 g (87 % d.Th.)

Schmp.: 237°C

c) 4-(2-Benzylmercaptophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-nitro-pyridin-3-carbonsäure-N-4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl7-amid

10 10 mMol 2-Benzylmercaptobenzaldehyd, 15 mMol Nitro-aceton und 10 mMol 3-Aminocrotonsäure-N-4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)-phenyl7-amid werden in 30 ml Isopropanol 10 h auf 60-70°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird nach Einengen und 15 Aufnehmen in Chloroform an Kieselgel mit Chloroform unter Zugabe von Methanol chromatografiert. Das Produkt wird aus Isopropanol umkristallisiert.

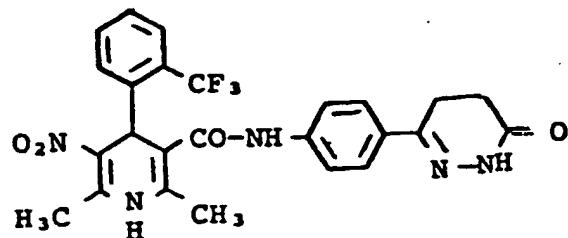
Ausbeute: 32 % d.Th.

Schmp.: 240-242°C (Z)

20 Beispiel 2

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-5-nitro-4-(2-trifluormethyl-phenyl)-pyridin-3-carbonsäure-N-4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl7-amid

- 21 -
- 54 -



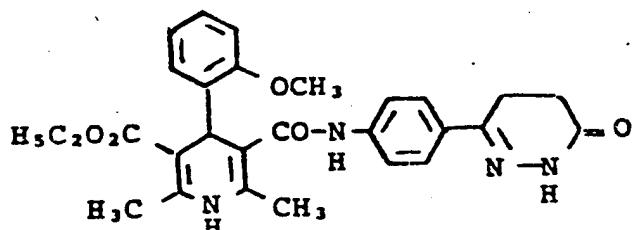
10 mMol 2-Nitro-1-(2-trifluormethylphenyl)-buten-1-on-3 und 10 mMol 3-Aminocrotonsäure-N-*4*-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)-phenyl*7* amid werden in 30 ml Iso-
5 propanol 8 h auf 60-70°C erhitzt. Das Produkt kristallisiert aus der warmen Reaktionsmischung aus und wird durch Umkristallisation aus Chloroform gereinigt.

Ausbeute: 62 % d.Th.

Schmp.: 208°C

10 Beispiel 3

1,4-Dihydro-4-(2-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester-5-N-*4*-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl*7*amid



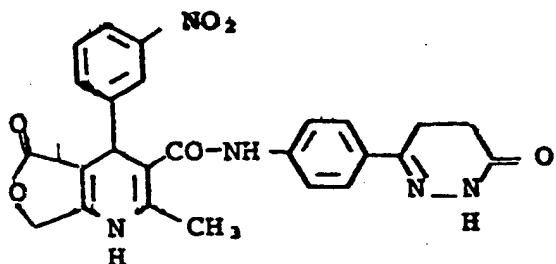
10 mMol o-Methoxybenzylidenacetessigsäure-ethylester und
10 mMol 3-Aminocrotonsäure-N-4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahy-
dropyridazin-3-yl)-phenyl werden in 20 ml Diglykol 6 h
auf 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf Eis ge-
5 gossen, der Niederschalg wird abgesaugt, getrocknet und
aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 71 % d.Th.

Schmp.: 244°C

Beispiel 4

10 2-Methyl-4-(3-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro-
3,5-b7pyridin-3-carbonsäure-N-4-(6-oxo-1,4,5,6-tetra-
hydropyrazin-3-yl)phenyl⁷amid



10 mMol 4-Chlor-2-ethoxycarbonyl-1-(3-nitrophenyl)-buten-
15 1-on-3 und 10 mMol 3-Aminocrotonsäure-N-4-(6-oxo-1,4,5,
6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl⁷amid werden in 25 ml
Eisessig 12 h auf 80°C erhitzt. Das Produkt kristalli-
siert beim Abkühlen aus und wird aus Eisessig um-
kristallisiert.

20 Ausbeute: 52 % d.Th.
Schmp.: 225-30°C (Z)

4-3-Nitrophenylbenzyliden)acetoacetylamino7phenyl-4,5-dihydro-3-(2H)pyridazinon

10 ml Mol 3-Nitrobenzaldehyd und 10 mMol Acetessigsäure-N-
4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl⁷-amid
5 werden mit 1 g Piperidinacetat in 150 ml Dimethylformamid auf 90°C erhitzt. Nach 12 h gießt man den Ansatz auf Eiswasser, filtriert den Niederschlag ab und reinigt ihn durch Auskochen mit Ethanol.

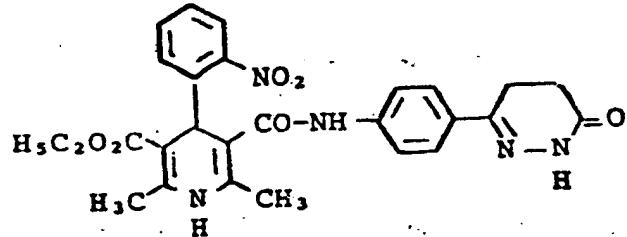
Ausbeute: 62 % d.Th.

10 Schmp.: 241°C

Beispiel 5

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester-5-N/4-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenyl⁷amid

15



Zu einer Lösung von 10 mMol 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-monoethylester in 50 ml absol. Tetrahydrofuran gibt man bei Raumtemperatur 12 mMol Carbonyldiimidazol, die Lösung wird dann

30 Min. im Rückfluß erhitzt. Dann gibt man 10 mMol 3-Aminocrotonsäure-N-4-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)phenylamid und 50 mg Natriummethylat hinzu.
Die Mischung wird 3 h im Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel im Vak. abgedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

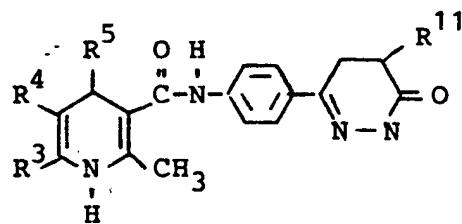
Ausbeute: 82 % der Theorie

Schmp.: 262°C

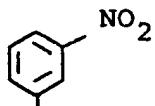
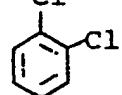
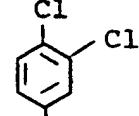
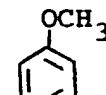
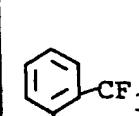
Die weiteren, in den nachfolgenden Tabellen aufgeführten
10 Beispiele wurden analog den vorstehend beschriebenen
Verfahren erhalten.

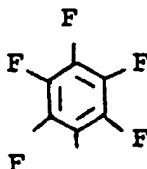
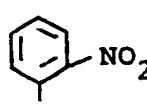
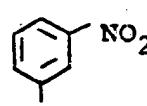
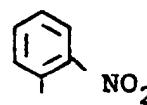
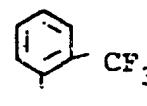
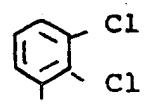
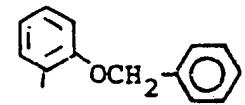
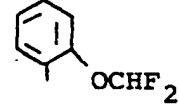
- 35 -
• 58 •

Tabelle 1



Beispiel Nr.	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹¹	Fp. [°C]
6	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		H	205
7	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		H	182
8	CH ₃	CO ₂ CH ₃		H	236
9	CH ₃ COOCH ₂	CO ₂ C ₂ H ₅		H	170
10	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		H	185
11	CH ₃	CO ₂ CH ₃		H	201
12	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		H	236

Beispiel Nr.	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹¹	Fp. [°C]
13	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		H	162
14	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		H	
15	CH ₃	COCH ₃		H	
16	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		H	
17	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		H	262
18	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		H	162
19	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		H	
20	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		H	
21	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		H	174

Beispiel Nr.	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹¹	Fp. L°C
22	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		H	218
23	CH ₃	CO ₂ CH ₃		H	238
24	CH ₃	CO ₂ CH ₃		H	228
25	CH ₃	COCH ₃		H	262
26	CH ₃	CO ₂ CH ₃		H	267
27	CH ₃	COCF ₃		H	183
28	CH ₃	COCH ₃		H	226
29	CH ₃	NO ₂		H	247
30	CH ₃	NO ₂		H	247

- 38 -
- 61 -

Beispiel Nr.	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹¹	Fp. [°C]
31	CH ₃	NO ₂		H	158
32	CH ₃	NO ₂		H	209
33	CH ₃	NO ₂		H	226
34	CH ₃	NO ₂		H	209
35	CH ₃	NO ₂		H	215
36	CH ₃	NO ₂		H	264
37	CH ₃	NO ₂		H	194
38	CH ₃	NO ₂		H	256

3445852

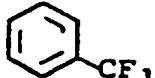
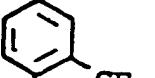
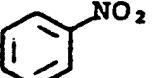
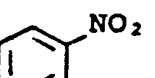
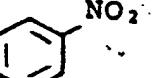
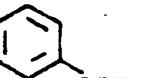
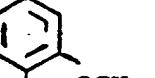
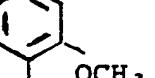
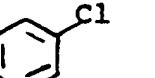
- 39 -

- 62 -

Beispiel Nr.	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹¹	Fp. [°C]
39	CH ₃	NO ₂		H	219
40	CH ₃	NO ₂		H	251
41	CH ₃	NO ₂		H	233
42	CH ₃	NO ₂		H	185
43	CH ₃	NO ₂	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	H	205
44	CH ₃	H		H	194
45	CH ₃	NO ₂		H	175
46	CH ₃	NO ₂		H	217
47	CH ₃	NO ₂		H	189

Beispiel Nr.	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹¹	Fp. [°C]
48	CH ₃	NO ₂		H	260
49	CH ₃	NO ₂	-CH ₂ -CH ₃	H	131
50	CH ₃	NO ₂		H	256
51	CH ₃	NO ₂		H	258
52	CH ₃	NO ₂		H	220
53	-CH ₂ -OC-			H	259
54	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CH ₂ -CH ₃ 	H	140-160
55	CH ₃	CO ₂ (CH ₂) ₃ 		H	200
56	CH ₃	CO ₂ (CH ₂) ₃ 	CH ₂ -CH ₃ 	H	110-170
57	CH ₃	CO ₂ CH ₂ 	CH ₂ -CH ₃ 	H	180 (Zers.)

- 44 -
- 64 -

Beispiel Nr.	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹¹	Fp. [°C]
58	CH ₃	CO ₂ C ₃ H ₇		H	241
59	CH ₃	CO ₂ CH(CH ₃) ₂		H	193
60	CH ₃	CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂		H	
61	CH ₃	CO ₂ CH ₂ C≡CH		H	
62	CH ₃	SO ₂ CH ₃		H	238
63	CH ₃	CO ₂ CH ₃		H	208
64	CH ₃	CO ₂ C ₄ H ₉ -n		H	190
65	CH ₃	CO ₂ C ₃ H ₇ -n		H	192
66	CH ₃	CO ₂ C ₆ H ₁₃ -n		H	208

- 42 -

- 65 -

Beispiel Nr.	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹¹	Fp. [°C]
67	CH ₃	CO ₂ C ₃ H ₇ -n		H	261
68	CH ₃	CO ₂ C ₄ H ₉ -n		H	251
69	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₄ OCH ₃		H	258
70	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		H	222
71	CH ₃	CO ₂ CH ₃		H	254
72	CH ₃	CO ₂ C ₃ H ₇ -n		H	254
73	CH ₃	CO ₂ C ₄ H ₉ -n		H	244
74	CH ₃	CO ₂ CH ₃		H	275
75	CH ₃	CO ₂ C ₃ H ₇ -n		H	258

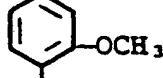
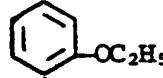
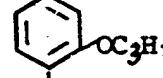
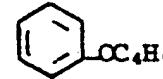
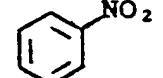
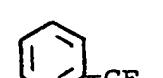
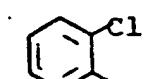
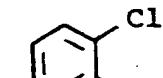
- 43 -

- 66 -

Beispiel Nr.	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹¹	Fp. [°C]
76	CH ₃	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		H	263
77	CH ₃	$\text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_9-\text{n}$		H	226
78	CH ₃	$\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2-$		H	251
79	C ₂ H ₅	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$		H	171
80	CH ₃	CO_2CH_2-		H	261
81	CH ₃	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$		H	259
82	CH ₃	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$		H	132
83	CH ₃	CO_2CH_3		H	198
84	CH ₃	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$		H	192

- 44 -

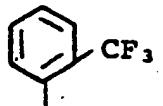
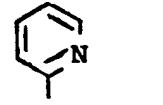
- 67 -

Beispiel Nr.	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹¹	Fp. [°C]
85	CH ₃	CO ₂ CH(CH ₃) ₂		H	188
86	CH ₃	CO ₂ CH(CH ₃) ₂		H	158
87	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		H	240
88	CH ₃	CO ₂ CH ₃		H	238
89	CH ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₂ CN		H	263
90	CH ₃	CN		H	235
91	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		CH ₃	248
92	CH ₃	CO ₂ CH ₃		CH ₃	281
93	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		CH ₃	240

3445852

- 45 -

-68-

Beispiel Nr.	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹¹	Fp. [°C]
94	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		CH ₃	170
95	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅		CH ₃	250
96	CH ₃	NO ₂		H	253